

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 17 NOV. 2004

DOCUMENT DE PRIORITÉ
PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

BEST AVAILABLE COPY

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

CHIFFRE D'IDENTIFICATION

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 • W / 210502

13 NOV 2003 REMISE DES PIÈCES DATE 75 INPI PARIS 34 SP LIEU 0313275 N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE 13 NOV 2003 PAR L'INPI		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE BECKER ET ASSOCIES 35 rue des Mathurins 75008 PARIS	
Vos références pour ce dossier (facultatif) B0242FR			
Confirmation d'un dépôt par télécopie		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date _____	
ou demande de certificat d'utilité initiale		N° _____ Date _____	
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date _____	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Identification de marqueurs diagnostic pour les encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale		EXONHIT THERAPEUTICS SA	
Prénoms			
Forme juridique		Société anonyme	
N° SIREN		_____	
Code APE-NAF		_____	
Domicile ou siège	Rue	26 rue Brunel	
	Code postal et ville	75017 Paris	
	Pays	France	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)		N° de télécopie (facultatif)	
Adresse électronique (facultatif)			
<input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»			



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

BR2

REMISE DES PIÈCES DATE 13 NOV 2003 LIEU 75 INPI PARIS 34 SP N° D'ENREGISTREMENT 0313275 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	DB 540 W / 210502
6 MANDATAIRE (s'il y a lieu) Nom Prénom Cabinet ou Société N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel Adresse Rue Code postal et ville Pays N° de téléphone (facultatif) N° de télécopie (facultatif) Adresse électronique (facultatif)		BECKER Philippe BECKER ET ASSOCIES n°97-0800 35 rue des Mathurins 75 010 Paris 01 53 43 85 00 01 53 43 85 05 becker@becker.fr	
7 INVENTEUR (S) Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
8 RAPPORT DE RECHERCHE Établissement immédiat ou établissement différé		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation) <input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat <input type="checkbox"/> Établissement différé	
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG _____	
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS Le support électronique de données est joint La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input checked="" type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) BECKER Philippe n°97-0800		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 	

**Identification de marqueurs diagnostic
pour les encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles**

5 La présente demande concerne des marqueurs biologiques des encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles et leurs utilisations dans des méthodes de diagnostic. Elle concerne également des outils et/ou kits utilisables pour la mise en œuvre de ces méthodes (réactifs, sondes, amorces, anticorps, puces, cellules, etc.), leur préparation et leurs utilisations. L'invention est utilisable pour détecter la présence d'une infection chez les mammifères, y compris en phase précoce.

10

Les maladies à prions, également appelées encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles ou maladies à agents transmissibles non conventionnels (ATNC) sont des maladies du système nerveux central rencontrées chez certains mammifères, dont l'homme.

15

Les formes les plus connues de ces maladies sont la tremblante du mouton chez les ovins, l'Encéphalopathie Spongiforme Bovine (ESB) chez les bovins, la maladie de Creutzfeld-Jakob (MCJ), le kuru et l'insomnie fatale familiale chez l'homme.

20 L'agent infectieux n'est pas encore définitivement déterminé, mais l'hypothèse la plus acceptée est que ces maladies sont associées à l'accumulation dans le cerveau d'une protéine prion (PrP) de conformation anormale par rapport à la conformation observée chez les individus sains.

25 La découverte d'une nouvelle variante de MJC (vMJC) après l'épidémie bovine de ESB en Angleterre confirme que ces maladies sont transmissibles et vraisemblablement peuvent franchir la barrière des espèces par le biais de l'alimentation. Leur évolution lente et fatale, est associée à des lésions qui affectent exclusivement le système nerveux central.

30 Avec la découverte de vMCJ, des mesures d'urgences ont été mises en place pour évaluer l'ampleur de l'épidémie de l'ESB et pour protéger la santé publique. L'Union européenne impose désormais le test systématique de toute viande provenant de bovins abattus et âgés

de plus de 30 mois. Le temps d'incubation de l'ESB étant autour de cinq années, période durant laquelle l'infection peut se propager latéralement et verticalement, le développement d'un test diagnostique sur des animaux vivants revêt une importance vitale. Un test précoce offrirait un moyen sûr d'exclure les animaux infectés de la chaîne alimentaire. Le test utilisé aujourd'hui détecte uniquement de façon post mortem les animaux infectés à un stade tardif de la maladie.

Il y a un besoin urgent de mettre sur pied un test diagnostique capable de détecter des encéphalopathies à un stade précoce chez des animaux vivants et de façon rapide. Un tel test permettrait de suivre tous les animaux à risque en les testant de multiple fois au cours de leur vie.

La demande WO02/074986, appartenant au demandeur, décrit plusieurs marqueurs génétiques des encéphalopathies. Par une recherche extensive utilisant une approche innovante, différents marqueurs supplémentaires de l'ESB ont été identifiés et validés dans des expériences d'hybridation, permettant d'établir un test pré-symptomatique utilisable à partir du sang d'un mammifère vivant.

Les marqueurs identifiés ont été isolés par la technique DATAS (demande de brevet n° WO99/46403). DATAS identifie des différences qualitatives de l'expression de gènes et fournit une analyse systématique de l'ARN épissé entre deux conditions : sains/infecté. DATAS mène à l'identification de variants ARN fonctionnellement distincts. La technique DATAS comprend trois étapes distinctes: la collecte de tissu, l'isolement des ARNs et la construction d'un répertoire contenant des différences qualitatives et identifiant des nouveaux fragments de gènes, qui ne peuvent pas être isolés par d'autres techniques génétiques.

Par comparaison de l'expression qualitative des gènes dans les cellules sanguines de mammifères sains et infectés naturellement ou expérimentalement par l'ESB, différentes signatures de marqueurs génétiques ont été isolées. Les mammifères naturellement infectés étaient au stade final de la maladie, alors que les mammifères infectés par voie orale avec 1 g de cerveaux infectés par l'ESB, représentaient le stade précoce de la maladie.

La mise en œuvre de la méthodologie DATAS sur des cellules sanguines de vaches a permis l'identification et l'isolement de plusieurs milliers de marqueurs génétiques, répartis en deux répertoires représentatifs de l'expression qualitative des gènes entre des vaches saines et des vaches infectées naturellement d'une part, et entre des vaches saines et des vaches infectées expérimentalement d'autre part.

Les marqueurs contenus dans ces répertoires ont été sélectionnés et validés selon deux approches:

10

Dans la première approche, les fragments de gènes communs aux deux répertoires DATAS ainsi produits ont été identifiés. La séquence de ces 11 marqueurs est représentée dans les séquences SEQ ID NO: 1-11.

15

Dans la seconde approche, les différents clones des deux expériences DATAS ont été déposés sur lames de verre. Les lames ont été hybridées avec des sondes produites à partir de matériel biologique de vaches infectées naturellement et de vaches saines utilisées comme contrôle. Au travers de deux types d'analyses comparant soit deux animaux sains versus deux animaux infectés soit un animal sain versus deux animaux infectés, 11 clones communs aux deux analyses ont été observés comme présentant une dérégulation dans les deux conditions normal versus infecté. Les 11 séquences d'acides nucléiques sont décrites ci-dessous comme SEQ ID NO: 12-22.

20

La présente demande fournit ainsi un ensemble de marqueurs biologiques qui peuvent être utilisés, seuls ou en combinaison(s), pour détecter, caractériser ou suivre une encéphalopathie spongiforme transmissible chez un mammifère. L'invention est utile notamment pour détecter la présence de maladies à prion chez des sujets mammifères, notamment ovins, bovins ou humains. Elle est particulièrement avantageuse dans la mesure où elle peut être réalisée sur des mammifères vivants, à partir de fluides biologiques tels que le sang, plasma, plaquettes, etc.

30

Un objet de la présente demande concerne une méthode pour détecter la présence ou le risque de développer une encéphalopathie chez un mammifère, comprenant la détermination de la présence (ou de l'absence), dans un échantillon biologique du mammifère, d'une molécule cible choisie parmi:

- 5 a) un acide nucléique comprenant une séquence choisie parmi SEQ ID NOs: 1 à 22 ou un fragment de celles-ci ayant au moins 5, de préférence 6, 7, 8, 9 ou 10 bases consécutives,
 - b) un acide nucléique ayant une séquence complémentaire d'une séquence selon a),
 - c) un analogue fonctionnel d'un acide nucléique selon a) ou b), ou
 - 10 d) un polypeptide codé par un acide nucléique selon a) à c),
- la présence (ou l'absence) d'une telle molécule cible dans l'échantillon étant une indication de la présence ou du risque de développer une encéphalopathie chez ce mammifère.

15 Dans une variante particulière de mise en œuvre, la méthode comprend la détermination (simultanée) de la présence ou absence d'au moins, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou plus des molécules cibles telles que définies ci-dessus.

20 La molécule cible peut être la séquence complète du gène ou de l'ARN ou de la protéine correspondant aux séquences SEQ ID NOs: 1-22, ou un fragment de celles-ci, par exemple comportant un domaine de variabilité (épissage, délétion, polymorphisme, etc.). Un analogue fonctionnel désigne plus particulièrement un analogue provenant d'une autre espèce (par exemple homme, mouton, etc.), ou un variant naturel résultant par exemple de polymorphisme, épissage, etc.

25 Dans un mode de réalisation particulier, la méthode comprend la détermination de la présence d'au moins un acide nucléique selon a) à c). Différentes techniques utilisables pour détecter une espèce d'acide nucléique dans un échantillon sont utilisables dans la présente invention, comme par exemple le Northern Blot, l'hybridation sélective, l'utilisation de supports revêtus d'oligonucléotides sondes, l'amplification d'acide nucléique

30 comme par exemple par RT-PCR, PCR quantitative et ligation-PCR, etc. Ces méthodes peuvent comprendre l'utilisation d'une sonde nucléique (par exemple un oligonucléotide) capable de détecter sélectivement ou spécifiquement l'acide nucléique cible dans

l'échantillon. L'amplification peut être réalisée selon différentes méthodes connues en soi de l'homme du métier, telles que la PCR, la LCR, l'amplification médiée par transcription (TMA), l'amplification par déplacement de brin (SDA), NASBA, l'emploi d'oligonucléotides spécifiques d'allèles (ASO), l'amplification spécifique d'allèle, le
 5 Southern blot, l'analyse conformationnelle SSCA, l'hybridation in situ (e.g., FISH), la migration sur gel, l'analyse d'hétéroduplexes, etc.

Selon un mode préféré de mise en oeuvre, la méthode comprend la détection de la présence ou de l'absence d'un acide nucléique selon a) à c) par hybridation sélective ou amplification
 10 sélective.

L'hybridation sélective est typiquement réalisée en utilisant des sondes nucléiques, de préférence immobilisées sur un support, tel qu'un support solide ou semi-solide présentant au moins une surface, plane ou non, permettant l'immobilisation de sondes nucléiques. De
 15 tels supports sont par exemple une lame, bille, membrane, filtre, colonne, plaque, etc. Ils peuvent être réalisés en tout matériau compatible, comme notamment du verre, silice, plastique, fibre, métal, polymère, etc. Les sondes nucléiques peuvent être tout acide nucléique (ADN, ARN, PNA, etc.), de préférence simple-brin, comprenant une séquence spécifique d'une molécule cible telle que définie en a) à c) ci-dessus. Les sondes
 20 comprennent typiquement de 5 à 400 bases, de préférence de 8 à 200, plus préférentiellement moins de 100. Les sondes peuvent être des oligonucléotides synthétiques, produits sur la base des séquences de molécules cibles de l'invention selon des techniques de synthèse classique. Les sondes peuvent également être synthétisées directement in situ, sur le support, selon des méthodes connues en soi de l'homme du
 25 métier. Les sondes peuvent également être fabriquées par des techniques génétiques, par exemple par amplification, recombinaison, ligation, etc. Une telle sonde constitue un autre objet de la présente demande, ainsi que son utilisation (essentiellement in vitro) pour la détection d'une encéphalopathie chez un sujet. De manière particulièrement préférée, on utilise un ensemble de sondes nucléiques comprenant tout ou un fragment de 5 bases
 30 consécutives au moins de chacune des séquences SEQ ID NO : 1-22, ou d'un brin complémentaire de celles-ci, avantageusement immobilisées sur un support.

L'hybridation peut être réalisée dans des conditions classiques, connues de l'homme du métier et ajustables par celui-ci (Sambrook et al). En particulier, l'hybridation peut être réalisée dans des conditions de stringence élevée, moyenne ou faible, selon le niveau de sensibilité recherché, la quantité de matériel disponible, etc. Par exemple, des conditions
5 appropriées d'hybridation incluent une température comprise entre 62 et 67°C pendant 2 à 18 heures. Après l'hybridation, différents lavages peuvent être réalisés pour éliminer les molécules non-hybridées, typiquement dans des tampons SSC comprenant du SDS, tels que un tampon comprenant 0,1 à 10 X SSC et 0,1% SDS.

10 Dans un mode de mise en oeuvre typique, les acides nucléiques (ou les puces ou supports) sont pré-hybridés dans un tampon d'hybridation (Rapid Hybrid Buffer, Amersham) contenant typiquement 100 µg/ml d'ADN de sperme de saumon à 65°C pendant 30 min. Les acides nucléiques de l'échantillon sont ensuite mis en contact avec les sondes (typiquement appliqués sur le support ou la puce) à 65°C pendant 2 à 18 heures. De
15 préférence, les acides nucléique de l'échantillon sont marqués au préalable, par tout marquage connu (radioactif, enzymatique, fluorescent, luminescent, etc.). Les supports sont ensuite lavés dans un tampon 5X SSC, 0,1% SDS à 65°C pendant 30 min, puis dans un tampon 0.2X SSC, 0,1% SDS. Le profil d'hybridation est analysé selon des techniques classiques, comme par exemple en mesurant le marquage sur le support au moyen d'un
20 instrument adapté (par exemple InstantImager, Packard Instruments). Les conditions de l'hybridation peuvent naturellement être ajustées par l'homme du métier, par exemple en modifiant la température d'hybridation et/ou la concentration saline du tampon.

L'amplification sélective est de préférence réalisée en utilisant une amorce ou une paire
25 d'amorces permettant l'amplification de tout ou partie d'un des acides nucléiques cibles dans l'échantillon, lorsque celui-ci y est présent. L'amorce peut être spécifique d'une séquence cible selon SEQ ID NO : 1-22, ou d'une région flanquant la séquence cible dans un acide nucléique de l'échantillon. L'amorce comprend typiquement un acide nucléique simple-brin, d'une longueur comprise avantageusement entre 5 et 50 bases, de préférence
30 entre 5 et 30. Une telle amorce constitue un autre objet de la présente demande, ainsi que son utilisation (essentiellement in vitro) pour la détection d'une encéphalopathie chez un sujet.

- Dans un autre mode de réalisation, la méthode comprend la détermination de la présence d'un polypeptide selon d). La mise en évidence d'un polypeptide dans un échantillon peut être réalisée par toute technique connue en soi, comme notamment au moyen d'un ligand
- 5 spécifique, par exemple un anticorps ou un fragment ou dérivé d'anticorps. De préférence, le ligand est un anticorps spécifique du polypeptide, ou un fragment d'un tel anticorps (par exemple un Fab, Fab', CDR, etc.), ou un dérivé d'un tel anticorps (par exemple un anticorps simple-chaîne, ScFv). Le ligand est typiquement immobilisé sur un support, tel qu'une lame, bille, colonne, plaque, etc. La présence du polypeptide cible dans l'échantillon
- 10 peut être détectée par mise en évidence d'un complexe entre la cible et le ligand, par exemple en utilisant un ligand marqué, en utilisant un deuxième ligand de révélation marqué, etc. Des techniques immunologiques utilisables et bien connues sont les techniques ELISA, RIA, etc.
- 15 Des anticorps spécifiques des polypeptides cibles peuvent être produits par des techniques conventionnelles, notamment par immunisation d'un animal non-humain avec un immunogène comprenant le polypeptide (ou un fragment immunogène de celui-ci), et récupération des anticorps (polyclonaux) ou des cellules productrices (pour produire des monoclonaux). Des techniques de production d'anticorps poly- ou monoclonaux, de
- 20 fragments ScFv, d'anticorps humains ou humanisés sont décrites par exemple dans Harlow et al., Antibodies: A laboratory Manual, CSH Press, 1988 ; Ward et al., Nature 341 (1989) 544 ; Bird et al., Science 242 (1988) 423 ; WO94/02602 ; US5,223,409 ; US5,877,293 ; WO93/01288. L'immunogène peut être fabriqué par synthèse, ou par expression, dans un hôte approprié, d'un acide nucléique cible tel que défini ci-avant. Un tel anticorps,
- 25 monoclonal ou polyclonal, ainsi que ses dérivés ayant la même spécificité antigénique, constituent également un objet de la présente demande, de même que leur utilisation pour détecter une encéphalopathie.

- La méthode de l'invention est applicable à tout échantillon biologique du mammifère testé,
- 30 en particulier tout échantillon comportant des acides nucléiques ou des polypeptides. On peut citer avantageusement un échantillon de sang, plasma, plaquette, salive, urine, selles, etc., plus généralement tout tissu, organe ou, avantageusement, fluide biologique

comportant des acides nucléiques ou des polypeptides. Dans un mode de mise en oeuvre préféré, l'échantillon est un échantillon de sang ou plasma. L'échantillon peut par ailleurs être pré-traité pour faciliter l'accessibilité des molécules cibles, par exemple par lyse (mécanique, chimique, enzymatique, etc.), purification, centrifugation, séparation, etc.

- 5 L'échantillon peut également être marqué, pour faciliter la détermination de la présence des molécules cibles (marquage fluorescent, radioactif, luminescent, chimique, enzymatique, etc.).

- 10 L'invention est applicable à tout mammifère, de préférence choisi parmi les bovins, ovins et humains. La méthode de l'invention est particulièrement utile pour la détection de la tremblante du mouton chez les ovins, de l'Encéphalopathie Spongiforme Bovine (ESB) chez les bovins, et de la maladie de Creutzfeld-Jakob (MCJ), le kuru et l'insomnie fatale familiale chez l'homme.

- 15 Un objet particulier de la présente demande concerne une méthode pour détecter la présence ou le risque de développer une ESB chez un bovin, comprenant la détermination de la présence (ou de l'absence), dans un échantillon biologique du bovin, d'une ou plusieurs molécules cibles choisies parmi:

- 20 a) un acide nucléique comprenant une séquence choisie parmi SEQ ID NO: 1 à 22 ou un fragment de celles-ci ayant au moins 5, de préférence 6, 7, 8, 9 ou 10 bases consécutives,
b) un acide nucléique ayant une séquence complémentaire d'une séquence selon a),
c) un polypeptide codé par un acide nucléique selon a) ou b).

- 25 Un autre objet particulier de la présente demande concerne une méthode pour détecter la présence ou le risque de développer une ESB chez un bovin ou un ovin, comprenant la mise en contact d'un échantillon biologique du bovin ou ovin contenant des acides nucléiques avec un produit comprenant un support sur lequel est immobilisé au moins un acide nucléique comprenant une séquence choisie parmi SEQ ID NO: 1 à 22, un fragment
30 de celles-ci ayant au moins 5 bases consécutives, ou un acide nucléique ayant une séquence complémentaire de celles-ci, et la détermination du profil d'hybridation, le profil indiquant la présence ou le risque de développer une ESB chez le bovin ou ovin. De

préférence, le produit comprend au moins 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 acides nucléiques différents choisis parmi les acides nucléiques mentionnés ci-dessus. Dans un mode particulier de mise en oeuvre, le produit comprend chacun des acides nucléiques de séquence SEQ ID NO: 1 à 22, un fragment de celles-ci ayant au moins 5 bases consécutives, ou un acide nucléique ayant une séquence complémentaire de celles-ci.

Un autre objet de la présente demande concerne un produit comprenant un support sur lequel est immobilisé au moins un acide nucléique comprenant une séquence choisie parmi SEQ ID NO: 1 à 22, un fragment de celles-ci ayant au moins 5 bases consécutives, un acide nucléique ayant une séquence complémentaire de celles-ci ou un analogue fonctionnel de celles-ci. De préférence, le produit comprend au moins 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 acides nucléiques différents choisis parmi les acides nucléiques mentionnés ci-dessus. Dans un mode particulier de mise en oeuvre, le produit comprend chacun des acides nucléiques de séquence SEQ ID NO: 1 à 22, un fragment de celles-ci ayant au moins 5 bases consécutives, ou un acide nucléique ayant une séquence complémentaire de celles-ci.

Un autre objet de la présente demande concerne un produit comprenant un support sur lequel est immobilisé au moins un polypeptide codé par un acide nucléique comprenant une séquence choisie parmi SEQ ID NO: 1 à 22, un fragment de celles-ci ayant au moins 15 bases consécutives, un acide nucléique ayant une séquence complémentaire de celles-ci ou un analogue fonctionnel de celles-ci. De préférence, le produit comprend au moins 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 polypeptides différents choisis parmi les polypeptides mentionnés ci-dessus.

Le support peut être tout support solide ou semi-solide présentant au moins une surface, plane ou non, permettant l'immobilisation d'acides nucléiques ou de polypeptides. De tels supports sont par exemple une lame, bille, membrane, filtre, colonne, plaque, etc. Ils peuvent être réalisés en tout matériau compatible, comme notamment du verre, silice, plastique, fibre, métal, polymère, polystyrène, téflon, etc. Les réactifs peuvent être immobilisés sur la surface du support par des techniques connues, ou, dans le cas des acides nucléiques, synthétisés directement in situ sur le support. Des techniques d'immobilisation incluent l'adsorption passive (Inouye et al., J. Clin. Microbiol. 28 (1990)

1469), la liaison covalente. Des techniques sont décrites par exemple dans WO90/03382, WO99/46403). Les réactifs immobilisés sur le support peuvent être ordonnés selon un schéma pré-établi, pour faciliter la détection et l'identification des complexes formés, et selon une densité variable et adaptable.

5

Dans un mode de mise en oeuvre, le produit de l'invention comprend un pluralité d'oligonucléotides synthétiques, d'une longueur comprise entre 5 et 100 bases, spécifiques d'un ou plusieurs acides nucléiques cibles définis en a) à c).

- 10 Les produits de l'invention comprennent typiquement des molécules contrôle, permettant d'étalonner et/ou normaliser les résultats.

Un autre objet de la présente demande concerne un kit comprenant un compartiment ou conteneur comprenant moins un acide nucléique comprenant une séquence choisie parmi

- 15 SEQ ID NO: 1 à 22, un fragment de celles-ci ayant au moins 5 bases consécutives, un acide nucléique ayant une séquence complémentaire de celles-ci ou un analogue fonctionnel de celles-ci. De préférence, le produit comprend au moins 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 acides nucléiques différents choisis parmi les acides nucléiques mentionnés ci-dessus.

- 20 Dans un mode particulier de mise en oeuvre, le produit comprend chacun des acides nucléiques de séquence SEQ ID NO: 1 à 22, un fragment de celles-ci ayant au moins 5 bases consécutives, ou un acide nucléique ayant une séquence complémentaire de celles-ci. Le kit peut comprendre par ailleurs des réactifs pour une réaction d'hybridation ou immunologique, ainsi que, le cas échéant, des contrôles et/ou instructions.

- 25 Un autre objet de l'invention concerne l'utilisation d'un produit ou kit tel que défini ci-dessus pour la détection d'une encéphalopathie chez un sujet mammifère.

- Un autre objet de l'invention concerne un acide nucléique comprenant une séquence choisie parmi SEQ ID NO : 1-22, ou un fragment de celles-ci comprenant au moins 5 bases
- 30 consécutives, ou un acide nucléique ayant une séquence complémentaire de celles-ci, ou un analogue fonctionnel de celles-ci, en particulier un analogue provenant d'une autre espèce. L'invention concerne également un vecteur de clonage ou d'expression comportant ces

acides nucléiques, ainsi que toute cellule recombinante comprenant un tel vecteur ou acide nucléique.

5 Un autre objet de l'invention concerne l'utilisation d'un acide nucléique comprenant une séquence choisie parmi SEQ ID NO : 1-22, ou un fragment de celles-ci comprenant au moins 5 bases consécutives, ou un acide nucléique ayant une séquence complémentaire de celles-ci, ou un analogue fonctionnel de celles-ci, en particulier un analogue provenant d'une autre espèce, pour la détection (essentiellement in vitro) d'une encéphalopathie chez un sujet mammifère.

10

Selon un exemple particulier de mise en œuvre de l'invention, on prélève un échantillon de sang d'un mammifère à tester. L'échantillon de sang est traité de manière à rendre les acides nucléiques plus accessibles, et ceux-ci sont marqués. Les aides nucléiques sont ensuite appliqués sur un produit tel que défini ci-avant et le profil d'hybridation est
15 déterminé, permettant de diagnostiquer la présence ou non d'une encéphalopathie chez le sujet. La méthode de l'invention est simple, pratiquée ex vivo, sur des animaux vivants, et permet la détection précoce d'une maladie à prion.

LISTE DE SEQUENCES

5 SEQ ID NO: 1 - Cluster NROA_c21_1

Homologie avec NM_001416 : Homo sapiens eukaryotic translation initiation factor 4A, isoform 1 (EIF4A1) mRNA

10

1 TTGAGAAGCG TTATTGTGGG GAGGTCATAG TTGATGACTA AGGAAACTTG

51 CTGTACATCA ATACCTCTGG CCAGTAGGTC AGTGGTAATC AATACTCTGC

15

101 TGGAGCCAGA GCGGAACTCC CTCATGATAA CGTCTCGTTC TTTTGGTCC

151 ATGTCTCCGT GCATGGCAGA GACGGTGAAG TCTCGGGCAT GCATCTTCTC

20

201 GGTGAGCCAA TCCACCTTCC TTCGGGTGTT GATGAAGATG ACTGCCTGGG

251 TAATGGTCAG GGTTTCATAC AAGTCGCACA GTGTGTCCAG CTTCCACTCC

301 TCTCGTTCCA CATTGATGTA GAACTGACGG ATACCCTCCA GCGTCAACTC

25

351 TTCCTTCTTG ACAAGAATTC TAATTGGGTC CCTCATGAAC TTCTTGGTCA

401 CCTCCCGCCC ATAACGCTTC TCAA

30 SEQ ID NO: 2 - Cluster NROA_c12_1

Homologie avec NM_15862: Homo sapiens actin related protein 2/3 complex, subunit 2, 43kDa 5ARPC2) transcript variant 1 mRNA

35

1 CTTGTATGGT GTATGGAAGT TACTTGGTAA ATCCAGAATC AGGATACAAT

51 GTCTCCTTGC TATACGACCT TGAAAATCTG CCTGCATCCA AGGATTCCAT

40

101 CGTGCATCAA GCTGGCATGT TGAAACGAAA CTGTTTGGCC TCTGTCTTTG

151 AGAAATACTT CCAGTTCCAG GAATGAGGGC AAGGAATGAG AGTTAGGGGC

45

201 AGTTATCCAT TATAGGGATG ATGAGACCAT GTATGTTGAG TCAAAAAAAG

251 ACAGAGTCAC AGTAGTCTTC AGCACAGTGT TTAAGGATGA CGACGATGTG

301 GTCATTGGAA AGGTGTTTCA GCAGGAGTTC AAAGAAGGAC GCAGAGCCAG

50

351 CCACACAGCC CCACAGGTCC TCTTCAGCCA CAGGGAACCT CCCTTAGAGC

401 TGAAAGATAC CGATGCCGCC GTGGGTGACA ACATTGGCTA CATTACCTTC

451 GTGCTGTTCC CTGCCCCAAT ATAA

55

SEQ ID NO: 3 - Cluster NROB_c160_1*Homologie avec AF513721 : Bos grunniens myosin regulatory light chain mRNA*

5
1 CCAGTGTGTT GCCCCTGAGA AGCGTTATAT GCGGTAGTGA GGGGAATTTT
51 AATTACATCG AGTTCACACG CATCCTTAAG CATGGAGCGA AAGACAAAGA
10 101 CGACTAAAAA GAACTTCAAA CTCCAGCCAA ACGTTCCTTG TTGCCACTCT
151 GGGTATTTCT GAGACTTTCT CTTAGAGCCT GTTGCATGCC CTTAGCTTTA
201 CAGCTTCTGC CTTTCTTTTG TATTTATTCT CAGCCATTTG GGGCACATGC
15 251 ATCTCTATAA TCAGACTGGA TATGGGACTT CTTGTCATTT TAAGAGTAGA
301 AAATAGGGTA ATTTAACTTA CCAGCTGCCG TCTACCCTCC CCCAAAGTCA
20 351 TAACGCTTCT C>NN>NN>NNCA GC

SEQ ID NO: 4 - Cluster NROB_c1_11*25 Homologie avec BM429753: 1Duo20H3.ab1 Bos Taurus duodenum #1 library Bos Taurus cDNA, mRNA sequence*

30 1 TCTGCAGAAT TCGCCTCTGA GAAGCGTTAT GCTGAGAGGG GGGACTGGAA
51 GCTTTGCTGA TATTTACTCA ATATTCACAA GGGGCCTGTG TAATGTGTTT
101 CACAGGTAGT GCTAATGCTC AATGCAAGAT GCATTTTCAGC CTTGTAATTC
35 151 CTTTCATTTG AGTCTTTGAA CCATGTCCAA TGAACCAGAG CTCAAACATA
201 TCAATTTTGT AGTTGGTATT TGTTGGAGGG GAGGCAGGCA TGGACAGCAA
251 TAGGGAGTGA GCTGGAGAGA TGCTTTGCTA ACCATAGTAA ACTGTGAAAA
40 301 AATAGTTACT TCCTGAAAAA AGGAAATATT CTTGAGAGCA CCTTCATAAT
351 GTCATCAAAT ACATGGCTAA ATACATTGTC TTGAGCCTCC TTCCTAATGT
45 401 TTCTTAGTTT TTTTTCATAT TCCATCTTTA GTAATTCAAT TTCCCCCTCT
451 TTTTCCTGCA TAATCTTCTC GCATGCTTGA GCACACTCCT TTTCCACTTT
50 501 TTGGATTTC CATTCTAATT GATCAATATA TCTTT

SEQ ID NO: 5 - Cluster NROB_c1_15*55 Homologie avec NM_003127 : Homo sapiens spectrin, alpha, non-erythrocytic 1 (alpha-fodrin) (SPTAN1) mRNA*

1 AGAAGCGTTA TCGGGTAGGC TAACCTAGGA GCAGAGGATC AGTTCACGAA
5 51 GAGCGAGCGG GTGAACTCGA CGTAGTCAAA AGCAGTGGGG AGTTCGCGGC
101 CCTTGCTGTC CACGTAGGGC TTCATGTGGG AGACGCAGTA GTCGGCTTGT
151 TCCCGAGTCA GGTCTGTGTA CAGCTCCTCC TTGGTCACAT AAGGCTTCCC
10 201 TTCAGAGCTC AGGGCCCCGA AGGCGCTCTC AATCTCCTCG CTGGACTTGA
251 CGTTCTCGGT CTCACGGCTG ATCATAAAGG CCATGTACTC TTGCAGGGAG
15 301 ACGTGGCCGT CCCTGTTAGG ATCCACAGTG TCCAGGATGG CCTCGAACTC
351 AGGGTCGGGC TCCCCTTCCT CCACCATGGG CAGGTCATAG CCCAGGGAGC
401 GCAGACAGGA TTTGAACTCC TGGTGGTTCA GCCGGCCAGA CTTGTCCTTG
20 451 TCGAAGTGTT TGAACATCAT GCTGAATTCT TTGAGGGCCT TACAGATAAC
501 GCTTCTCAAA GCGAATTCT GCAGATA

25 **SEQ ID NO: 6 - Cluster NROB_c1_13**

Homologie avec NM_003295 : Homo sapiens tumor protein, translationally-controlled 1 (TPT1) mRNA

30 1 GAGAAGCGTT ATGGCGGGGA GGTACCGAAA GCACAGTAAT CACTGGTGTC
51 GATATTGTCA TGAGCCATCA CTTGCAGGAA ACCAGCTTCA CAAAAGAAGC
35 101 CTACAAGAAG TACATCAAAG ATTACATGAA GTCAATCAAA GGGAAACTTG
151 AAGAACAGAG ACCAGAAAGA GTAAAACCTT TTATGACAGG GGCTGCAGAA
40 201 CAAATCAAGC ACATCCTTGC TAATTTCAAA AACTATCAGT TCTTTATTGG
251 TGAAAACATG AATCCAGATG GCATGGTTGC TCTGCTGGAC TACCGTGAGG
301 ATGGTGTAAC CCCATATATG ATTTTCTTTA AGGATGGTTT AGAGATGGAA
45 351 AAATGTAAAC AAAGTTGGCA GTTACTTTGG ATCAATCACC TCCCCCCCAT
401 AACGCTTCTC TAATGCTTAT TCATGCAGAC AACACCAGGA CTTAGACAGA
50 451 TGGGACTGAT GTCATCTCGA GCTCTTCATT TGTTTTGAAC GTTGATTTAT
501 TTGGAGCGGA GGCATTGTTT TTGAGAAAAC GTGTCATGTA GGTCCC

55 **SEQ ID NO: 7 - Cluster NROB_c795_1**

Homologie avec X85799 : B. Taurus mRNA from clone TUS4 (unknown function)

1 GGGGTAGGTC AAAAAAAGTC CAAACCAAAA ACAAACCTG CCAAACCAA
 5 51 CAAAAACCT CCGAAATCTG AAGACAACTG AATCAATCCC TGCAGTCTCA
 10 101 CTTTCTCTTG GAAAGAAAAG TTGGATAATC CAACCCTTTT ACAAAGGATA
 15 151 ATACAAGGGT GACAGTTCCA AGCTCTCAGG AACAGGGTCT TAGACGCTTT
 10 201 TGGAGGTTGA GAGGCACAAA ACGGCAGTCT GAAAATTCCT TTCATCTCAC
 25 251 GGCAGTGATT GAGTTTAGAC TTGATTTCTC CTCCCCTACC TACCCGATAT
 15 301 AACGCTTCTC

SEQ ID NO: 8 - EXB-NROB0367-01

20 *Homologie avec AJ318335: Ovis aries partial mRNA for high affinity IgE receptor gamma subunit (fcr1g gene)*

1 GAAGGGCAGG CGCGAAAGGC AGCTACAGCC AGTGAGAAAT CAGATGGCAT
 25 51 TTACACGGGC CTGAGCACCC GGACCCAGGA GACTTATGAG ACCCTGAAGC
 101 ATGAGAAACC ACCACAATAG CTTTAGAACA GATGCCCTTT GTCACTTCCT
 151 T

SEQ ID NO: 9 - EXB-NROB1653-01

35 *Homologie avec NM_004397 : Homo sapiens DEAD/H (Asp-Glu-Ala-Asp/His) box polypeptide 6 (RNA helicase, 54 kDa) (DDX6)*

1 AATGTAAGGG GGATTAGAGT GATTATGGGA GCAGCTAAAG ATGAGAGGGG
 40 51 CTCAGTTTTT CGCAACACTA AATCTAAAAA GTATTTTGGC TTCTTACTGT
 101 AGAGAGCAGA CCTCTACAGG AATCCTACAT TGGAAAAGAG ACCCAGAGGT
 151 CTGCGGTTCA CTGCTGCCAC ACTGTCTCAC ATAGTACCTT TGGAGTAGGC
 45 201 CTGACAGAGA GCACAGGGAA GCTTCAGAAA CCTGTAATTC AAGATTTTAT
 251 TTTTTTGAGA CGTTCTCTCT GATACTGTTC CCCGCCAGCC TTTTTTAAAA
 50 301 GTTTGAGAAA CTTTTCAAGC TCTGCAAAAG GGGACAAAGA ATTTGCCTTG
 351 CAGTGTGGGG ATATGATTGA GCGGCAGTG

SEQ ID NO: 10 - EXB-NROB1743-01

Homologie avec NM_078480: Homo sapiens fuse-binding protein interacting repressor (SLAHBP1) transcript variant 1 mRNA

5

1 GTGGTAGGTG ACTGAGGAGT GTGGCAAGTT TGGTGCTGTC AACCGTGTCA
51 TCATCTACCA AGAGAAGCAG GCGGAGGAAG AGGACGCGGA GATCATTGTC
101 AAGATTTTTG TGGAGTTTTC CGTAGCCTCT GAGACTCACA AGGCCATCCA
151 GGCCCTCAAT GGGCGCTGGT TTGCTGGCCG CAAGGTGGTG GCTGAAGTGT
15 201 ATGACCAGGA GCGTTTTGAT AACAGTGACC TCTCTGCATG ACCTCCCCCC
251 C

20 SEQ ID NO: 11 - EXB-NROA1346-01

Homologie avec AB098926: Bos Taurus mRNA for similar to beta 2-microglobulin, partial cds

25

1 GATCAGTACA GCTGCCGAGT GAAACACGTT ACTTTGGAAC AACCCCGGAT
51 AGTTAAGTGG GATCGAGACC TGTAAGCAGC ACCATCGAGA TTTGAACATT
30 101 CTTCAATTTGG TATAATATCT GGAAAATTCT GTTTCCTGCT TCTTTAATAC
151 TGATATGCTT TTATGCTTTA TGCGCATAAT CAGAAGTCAT ATTCATGTTA
201 CCATAAATAC CTTCTTTATA ATTTTACCGT GGGTGCTACA TGTCCATGTT
35 251 TGACCTTCCT AGGCAGGTGT CTGCAGTGGA GGTCCACAAA

40 SEQ ID NO: 12 - Cluster NROB_C3_1

Homologie avec NM_173704: Homo sapiens cytochrome c oxidase I (MTCO1), mRNA. 4/2003

45

1 TGAGAAGCGT AATGGTGGGG AGGGCATCCG TTTAATCATT CTAGATTTGT
51 CGTGGTTAAG TCTACAGTCA AGACTTCTCG TTTAGATGCA AATGCTTCTC
101 AGATGATGAA AACTATTAGT ATAAGTCTG TTAGGGAAAT GAATGAGCCT
151 ATTGATGAGA TAGTATTTCA TATTGTGTAT GCATCTGGGT AGTCGGAGTA
201 TCGTCGAGGC ATGCCAGATA GTCCTAGAAA GTGTTGTGGG AAGAAGGTTA
55 251 TATTGACGCC TACAAATATA ATTGCGAAGT GGATTTTGGC TCATGTATCG

301 TTGAGAGTAT AACCTGAGAA TAGTGGGAAT CAATGAACAA ATCCCCCTAT
 351 AATAGCAAAT ACAGCTCCTA TTGATAAAAC ATAGTGGAAG TGTGCGACAA
 5 401 CGTAGTATGT GTCGTGAAGA ACAATATCGA GGGAAGAGTT GGCTAAGACA
 451 ATTCCAGTTA AACCCCCTAC TGTAATAAAG AAAATAAAGC CTAGGGCTCA
 501 CATTATAGCA GGAGACCATT TGATATTACC TCCATGAAGT GTTGCCAATC
 10 551 AGCTGAAGAC TTTTACCCCG GTCGGAATAG CAATAATTAT AGTGGCTGAT
 601 GTGAAGTAGG CTCGTGTGTC GACGTCTATT CCGACAGTGA ATATATGGTG
 15 651 GGCTCATACG ATGAAACCTA GAAATCCGAT TGGCATTATA GCCCAAACCTA
 701 TTCCCATATA TCCGAATGGT TCTTTTTTTC CTGAGTAGTA GGTCACGATA
 751 TGAGAGATTA TTCCAAACCC AGGTAAGATT AAAATATAGA CTTCGGGGTG
 20 801 TCCAAAGAAT CAGAATAAGT GTTGATATAG AATAGGGTCA ACCCTATA

SEQ ID NO: 13 - Cluster NROB_c911_1

25

Homologie avec BE754689: 208273 MARC 2BOV Bos taurus cDNA 5', mRNA sequence. 4/2001

30 1 GCTTGGGGGG GCAGCAACAT CAGCCTGGCG CAGCTGGTGG CGCTCAAGAA
 51 GCAGCTGGGC ATGGACGGGC TGTCCCAGTG AGGACCCCTC CCCACCCGG
 101 ATGAACCCTG GGAGGACCGG AGTTTTCTGC AGCACGACCC AGCGCCTCAT
 35 151 TGTTAATAGT GTTCTGTGTC TGCTGGGAGC CCATGGCCCA CGCCAGTCAG
 201 TTAACCTGGT TTCTCCTGAG ACCAGTGTGT GCAGCAGCCG GAAAGGCAGT
 40 251 AGCCAGCAAG GCTGTGAAC TGAAGTCTTT GAGTGTTTGG TTTTTTCTCA
 301 GGAAGCCCAA AGCCTACCCT TACTCACTTT TCTTAAATCC ATCCCCACCC
 45 351 CTACCCCCGC CCCGGTAACG CTTCTCCAGN NNNNNNNCAG CAC

SEQ ID NO: 14 - Cluster NROB_c233_1

50

Homologie avec NM_003418 : Homo sapiens zinc finger protein 9 (a cellular retroviral nucleic acid binding protein) (ZNF9), mRNA. 4/2003

1 AGAAGCGTTA TGGTTGGGGA GGTACAGATG TCACTTGATG TTATTTAATA
 55 51 GCTACTGAGG TCAGACAATC CAAGGCAGTC ATTATGCTAA AATTAAAGTT
 101 ATTTATGGAA GCTCACAGAC ACTTCCAGGA TCGGTTTTAC CTCTCCCA

SEQ ID NO: 15 - Cluster NROB_c195_1

5 *Homologie avec NM_004126 : Homo sapiens guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 11 (GNG11), mRNA. 4/2003*

10 1 AGAAGCGGTA TTTAGGGGAG GGATGAGAGG CATACAGCTT TCAGACAAGA
 51 CCACATCTAG GTGAGCGCTT AAGAAAGTCT CATTTAAATT TCATTGTTAC
 101 TCCTTTAAAA GGGGGTTGGT TTTATTTTGG AAAACGACAA CAAACGACCT
15 151 CTTCCACTGA GGAGGAAGTG TCTCCCCAGT TATTCATGAA ATAATGCAGC
 201 TGCCTTTTTC TTAAAGGGA TTCTTGTCTT CTGGAATTCC TTTCACCAGA
 251 GGATCCTCTC TAGAACGTTT TTCAATATAG TTCTTTATTT CTTCTGAACA
20 301 TTTAGACACC TGCTGTCTCT GCAACTTAAC TTCTTTGCGA AGTTGCTCAA
 351 CTTCCATCTT CAGCTTTTCC TTTTCTGGCA GATCTTCGAT GTGAAGAGCC
25 401 GGCATTTTCG CCCTACCCCC CATCACGCTT CT

SEQ ID NO: 16 - Cluster NROB_c1_46

30 *Homologie avec BF429749 : 255611 MARC BSM Bos taurus cDNA 5', mRNA sequence. 11/2000*

35 1 GTGTTCTGCA GAATTCGCCT CTGAGAAGCG TTATTGTGGT GGGGGGGAGT
 51 TAATTAGCCC TAAGGTTTGT AAGGTAGTGA TAGGATTGGG AGCTTGGTGT
 101 TCATCAGATC CCTTTCAAGT GTAGGACAAT AGGAAAAACT TGGATCCAAA
40 151 AGTTCAGTGT TTTCTCTGTA GTATTAGTTG TGACCATCAT GAACTCTCTA
 201 AGCCACATTA GGGGATGGGG GAAATCAGGG TGGTTATATT TAAAAGTATT
 251 ATTGCTAAGT GTAATCTGTT CTCTAGGGTC AAGTCACTCC ATTCTTAAAA
45 301 GGCTATTGAG AAAACTCATC GTTGGTGCCA ATGCAAGTTC AGTTGGCCTC
 351 CAACTTCATG TTGTCTACAG TTCCCATCCC TGTCA

50

SEQ ID NO: 17 - Cluster NROA_c113_1

Homologie avec Y18201 : Bos taurus mRNA for MHC class II (BoLA-DQB), clone DQB1b13. 2/2001

1 GAAGCGTTAT GTNGAGCAGA CGCGGGCCGA GGC GGACACG GTGTGCAGAC
 5 51 ACAACTACCA GGTGGAAGCC CCCTTCACCT GGCAGCGGGA AGTGGAACCT
 101 ACAGTGACCA TCTTCCTGTC CAGGACAGAG GCTCTAAACC ACCACAACCT
 10 151 GCTGGTCTGC TCGGTGACAG ATTTCTATCC GGGCCAGATC AAGGTTCCGGT
 201 GGTTCGGAA TGACCAGGAG GAGACAGCTG GTGTTGTGGC CACACCTCTT
 251 ATTAGGAATG GGGACTGGAC CTTTCAGCTG TTCATGATGC TGGAGATGAC
 15 301 CCCCCAGCGA GGAGATGTCT ACACCTGCCG CGTGGAGCAC CCCAGCCTCC
 351 AGAGCCCCAT CATGGTGGAG TGGCGGGCGC AGTCTGAATC TGCCCAGAGC
 401 AAGATGCTGA GTGGTATTGG AGGCTTCGTG CTGGGGCTGA TCTTCCTCGG
 20 451 GCTGGGTCTC ATTGTCCATC ACAGAAGCCA GAAGGGGCTC ATGCGCTGAC
 501 TCCTGAGGAT ATTTTGGGAT TGGTGTTCG TCTTCTATAA TGCGTGCCTG
 25 551 ACCTCGCCGG GAATTCACAG ATGCTTGTCA GCCTGTCGCA CTCTGAGATC
 601 AGAGTCGGTC ACCAGGTCAT TTCCTGTGGC CATCCCCCAA CCAAGGATCT
 651 GGCTAGCATA TAACGCTTCT AAATGGGNNN NNNNTGCAGA TA
 30

SEQ ID NO: 18 - EXB-NROB1626-01

35 *Homologie avec NM_003092 : Homo sapiens small nuclear ribonucleoprotein polypeptide B" (SNRPB2), mRNA. 4/2003*

1 TGTGGAGGGT AATCAGGGAC CTGAGGATTT GGTGTTGCAT TTCCTTGGGT
 40 51 ATTAGCTGAA TTTGGTGTTT CCTGACCAGG CTTTTTGTTT ACAGTTGTTG
 101 CAGTCTGTTC CACAGTTTTG GCTTTTTTCT TTTCTTTTTT CTTTTCTTTG
 151 TCAGCAAAAG TGCCACGCAT TTTAGATATT ATATCGGAAT CTGTTTTGGC
 45 201 ATACTGGATT CGCATTGGTT TGCCATAAAA TGGAAATCCT TGTATCTGTC
 251 TCAAGGCATT TGTAATGAG CCAATTCCT TAAATATAAC AAAGGCTTGT
 50 301 CCCCT

SEQ ID NO: 19 - EXB-NROB1729-01

55 *Homologie avec NM_006762: Homo sapiens Lysosomal-associated multispanning membrane protein-5 (LAPTM5), mRNA. 4/2003*

1 GAGAAGCGTT ATGCGGGTGA GGTGGCCAC GGCAAGGCCT CTGCAAGTT
5 51 CTCAAAGACG GGCTACCTCA GGATCGCTGA ACTGGTCTCC AGCTTTCTGC
101 TCATCACCAT GCTCTTCATC ATCAGCTTGA GCCTGCTGGT TGGTGTGGTC
151 AAGAACCGGG AGAAGTACCT GCTGCCCTTC CTGTCCCTGC AAATCATGGA
10 201 CTTCTCCTG TGCCTGCTCA CCCTGATGGG CTCTTACATC GAACTGCCCCG
251 CCTACCTCAA GTTTGCCTCC CGGAGCAGCA GGCGGGTGAG CCCCTCCAAG
15 301 GTCCCACTGA TGACCCTACA GCTGTTGGAC TTCTGCCTGA GCATCCTGAC
351 CCTCTGCAGC TCCTACATGG AGGTGCCCCAC CTATCTCA

20 **SEQ ID NO: 20 - EXB-NROB1555-01**

Homologie avec AV616393 : AV616393 Bos taurus ovary fetus Bos taurus cDNA clone E1OV005A10 5', mRNA sequence. 11/2001

25 1 GGCCCAGATG GCTAGGGGGT CACCTGATTC GACCAATTGT TATCTTAGCT
51 GCTCAGTGAA CTTGGAACCA AAACGGTAGT CCTGATTTAA AAATGGAAAA
30 101 GCAGATAATT CCCCAGACCA TGCATTACTT TTGTCTTAGA AGGAAAAGTT
151 ATCCACGTGT TATGTTTGTA GGTACACAGC GTATACAACA GGTAACAAAT
201 GAACTCTGTC ACAGCAAGCA GCGCCAGCTA CTCATTTCAC ACAGCTGAAC
35 251 CGAACACCGA ACGCTCCCGT CACACACCGC GGGGGAAGGG GCTCTCCCCA
301 CCAACACCCA CTCGTCACTC GGGGTCTGA CTGCCCACGC CTCATATTCA

40

SEQ ID NO: 21 - EXB-NROB1502-01

Homologie avec AY033938 : Bos taurus glucose transporter 3 mRNA, complete cds. 7/2001

45

1 CTGTTTTAGG CGCCTATGTT TTCATCGTCT TCACTGTCTT CCTCGTTATC
51 TTCTGGGTCT TCACCTTCTT CAAAGTTCCT GAGACCCGTG GCAGGACTTT
50 101 TGAGGAAATT ACACGAGCCT TTGAAGGGCA GACGCAGACA GGAACCCGCG
151 GTGAGAAAGG CCCCATCATG GAGATGAACA GCATCCAGCC C

SEQ ID NO: 22 - EXB-NROA1648-01

Homologie avec NM_001629 : Homo sapiens arachidonate 5-lipoxygenase-activating protein (ALOX5AP), mRNA. 4/2003

5
1 TGGGTGACAG GTCATTAGAT TTACAGCCTC TTTTAAATGG CTTCTAGGTA
51 TCGATTGGCT GAGCACACCC ACCCGGAATT CAGCAGAGAC TCAAGGGATG
10
101 AGAAGGAGAG GGGAGATGGT GGTAGTGACG GTCTTGATGT AGTTTTCAAA
151 GTCACTTCCG AAAAGGGCGA TGAAGAAATA GTTGAGTATC CCAGCGAGGG
15
201 ACATGGCAAA TAGGAACAGG ATAATGCGTT TCCCAAATAT GTTATTCAGG
251 CGTGCTCTGA GTTCTCTCCC CGAGGTAGCC GACAAAGTAC TTCTGCCTCA
301 CGA
20

REVENDECATIONS

1. Méthode pour détecter la présence ou le risque de développer une encéphalopathie chez un mammifère, comprenant la détermination de la présence, dans un échantillon biologique
5 du mammifère, d'une molécule cible choisie parmi:

a) un acide nucléique comprenant une séquence choisie parmi SEQ ID NO: 1 à 22 ou un fragment de celles-ci ayant au moins 5, de préférence 6, 7, 8, 9 ou 10 bases consécutives,

b) un acide nucléique ayant une séquence complémentaire d'une séquence selon a),

10 c) un analogue fonctionnel d'un acide nucléique selon a) ou b) provenant d'une autre espèce ou un variant naturel, ou

d) un polypeptide codé par un acide nucléique selon a) à c),

la présence d'une telle molécule cible dans l'échantillon étant une indication de la présence ou du risque de développer une encéphalopathie chez ce mammifère.

15

2. Méthode selon la revendication 1, comprenant la détermination (simultanée) de la présence d'au moins 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou plus des molécules cibles.

3. Méthode selon la revendication 1 ou 2, comprenant la détection de la présence ou de
20 l'absence d'un acide nucléique selon a) à c) par hybridation sélective ou amplification sélective.

4. Méthode selon la revendication 1 ou 2, comprenant la détection de la présence ou de
25 l'absence d'un polypeptide selon d) au moyen d'un anticorps spécifique ou d'un fragment ou dérivé de celui-ci.

5. Méthode selon la revendication 1, pour détecter la présence ou le risque de développer une ESB chez un bovin, comprenant la détermination de la présence, dans un échantillon biologique du bovin, d'une ou plusieurs molécules cibles choisies parmi:

30 a) un acide nucléique comprenant une séquence choisie parmi SEQ ID NO: 1 à 22 ou un fragment de celles-ci ayant au moins 5, de préférence 6, 7, 8, 9 ou 10 bases consécutives,

- b) un acide nucléique ayant une séquence complémentaire d'une séquence selon a),
- c) un polypeptide codé par un acide nucléique selon a) ou b).

- 5 6. Méthode pour détecter la présence ou le risque de développer une ESB chez un bovin ou un ovin, comprenant la mise en contact d'un échantillon biologique du bovin ou ovin contenant des acides nucléiques avec un produit comprenant un support sur lequel est immobilisé au moins un acide nucléique comprenant une séquence choisie parmi SEQ ID NO: 1 à 22, un fragment de celles-ci ayant au moins 5 bases consécutives, ou un acide nucléique ayant une séquence complémentaire de celles-ci, et la détermination du profil d'hybridation, le profil indiquant la présence ou le risque de développer une ESB chez le bovin ou ovin.
- 15 7. Utilisation d'une sonde nucléique spécifique d'un acide nucléique cible tel que défini dans la revendication 1, ladite sonde comprenant de 5 à 400 bases, pour la détection in vitro d'une encéphalopathie chez un sujet.
- 20 8. Utilisation d'une amorce nucléique permettant l'amplification de tout ou partie d'un acide nucléique cible tel que défini dans la revendication 1, ladite amorce étant simple-brin, d'une longueur comprise entre 5 et 50 bases, pour la détection in vitro d'une encéphalopathie chez un sujet.
- 25 9. Produit comprenant un support sur lequel est immobilisé au moins un acide nucléique comprenant une séquence choisie parmi SEQ ID NO: 1 à 22, un fragment de celles-ci ayant au moins 5 bases consécutives, un acide nucléique ayant une séquence complémentaire de celles-ci ou un analogue fonctionnel de celles-ci.
- 30 10. Produit comprenant un support sur lequel est immobilisé au moins un polypeptide codé par un acide nucléique comprenant une séquence choisie parmi SEQ ID NO: 1 à 22, un fragment de celles-ci ayant au moins 15 bases consécutives, un acide nucléique ayant une séquence complémentaire de celles-ci ou un analogue fonctionnel de celles-ci.

11. Kit comprenant un compartiment ou conteneur comprenant au moins un acide nucléique comprenant une séquence choisie parmi SEQ ID NO: 1 à 22, un fragment de celles-ci ayant au moins 5 bases consécutives, un acide nucléique ayant une séquence complémentaire de celles-ci ou un analogue fonctionnel de celles-ci.

5

12. Utilisation d'un acide nucléique comprenant une séquence choisie parmi SEQ ID NO : 1-22, ou un fragment de celles-ci comprenant au moins 5 bases consécutives, ou un acide nucléique ayant une séquence complémentaire de celles-ci, ou un analogue fonctionnel de celles-ci provenant d'une autre espèce ou un variant naturel, pour la détection in vitro d'une encéphalopathie chez un sujet mammifère.

10

1
SEQUENCE LISTING

<110> Exonhit Therapeutics SA

<120> Identification de marqueurs diagnostic pour les encéphalopathies
subaiguës spongiformes transmissibles

<130> B0242FR

<140> FR 03 13275

<141> 2003-11-13

<160> 22

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 424

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220>

<223> marqueur diagnostic

<400> 1
ttgagaagcg ttattgtggg gaggtcatag ttgatgacta aggaaacttg ctgtacatca 60
atacctctgg ccagtaggtc agtggtaatc aatactctgc tggagccaga gcggaactcc 120
ctcatgataa cgtctcgttc tttttggtcc atgtctccgt gcatggcaga gacggtgaag 180
tctcgggcat gcatcttctc ggtgagccaa tccaccttcc ttcgggtggt gatgaagatg 240
actgcctggg taatggtcag ggtttcatac aagtcgcaca gtgtgtccag cttccactcc 300
tctcgttcca cattgatgta gaactgacgg ataccctcca gcgtcaactc ttccttcttg 360
acaagaattc taattgggtc cctcatgaac ttcttgggtca cctcccgccc ataacgcttc 420
tcaa 424

<210> 2

<211> 474

<212> DNA

<213> artificial sequence

2

<220>

<223> marqueur diagnostic

<400> 2

```

cttgtatggt gtatggaagt tacttggttaa atccagaatc aggatacaat gtctccttgc      60
tatacgacct tgaaaatctg cctgcatcca aggattccat cgtgcatcaa gctggcatgt      120
tgaaacgaaa ctgttttgcc tctgtctttg agaaatactt ccagttccag gaatgagggc      180
aaggaatgag agttaggggc agttatccat tatagggatg atgagaccat gtatgttgag      240
tcaaaaaaag acagagtcac agtagtcttc agcacagtgt ttaaggatga cgacgatgtg      300
gtcattggaa aggtgttcat gcaggagttc aaagaaggac gcagagccag ccacacagcc      360
ccacaggtcc tcttcagcca cagggaaacct cccttagagc tgaaagatac cgatgccgcc      420
gtgggtgaca acattggcta cttaccttc gtgctgttcc ctgcccgaat ataa              474

```

<210> 3

<211> 372

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220>

<223> marqueur diagnostic

<220>

<221> misc_feature

<222> (362)..(368)

<223> n = a, t, c, g

<400> 3

```

ccagtgtgtt gcccctgaga agcgttatat gcggtagtga ggggaatttc aattacatcg      60
agttcacacg catccttaag catggagcga aagacaaaga cgactaaaaa gaacttcaaa      120
ctccagccaa acgttccttg ttgccactct ggggtatttct gagactttct cttagagcct      180
gttgcattgc cttagcttta cagcttctgc ctttcttttg tatttattct cagccatttg      240
gggcacatgc atctctataa tcagactgga tatgggactt cttgtcattt taagagtaga      300
aaatagggtg atttaactta ccagctgccg tctaccctcc cccaagtca taacgcttct      360
cnnnnnnnca gc                                372

```

<210> 4

<211> 535

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220>

<223> marqueur diagnostic

<400> 4

tctgcagaat tgcctctga gaagcgttat gctgagaggg gggactggaa gctttgctga	60
tatttactca atattcaciaa ggggcctgtg taatgtgttt cacaggtagt gctaattgctc	120
aatgcaagat gcatttcagc cttgtaattc ctttcatttg agtctttgaa ccatgtccaa	180
tgaaccagag ctcaaactaa tcaattttgt agttggtatt tggtggaggg gaggcaggca	240
tggacagcaa tagggagtga gctggagaga tgctttgcta accatagtaa actgtgaaaa	300
aatagttact tcctgaaaaa aggaaatatt cttgagagca ctttcataat gtcacaaat	360
acatggctaa atacattgtc ttgagcctcc ttcctaattg ttcttagttt tttttcatat	420
tccatcttta gtaattcaat tccccctct ttttcctgca taatcttctc gcatgcttga	480
gcacactcct tttccacttt ttggatttcc atttctaatt gatcaatata tcttt	535

<210> 5

<211> 527

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220>

<223> marqueur diagnostic

<400> 5

agaagcgta tcgggtaggc taacctagga gcagaggatc agttcacgaa gagcgagcgg	60
gtgaactcga cgtagtcaaa agcagtgagg agttcgcggc ccttgctgtc cacgtagggc	120
ttcatgtggg agacgcagta gtcggcttgt tcccgagtca gggtctggta cagctcctcc	180
ttggtcacat aaggcttccc ttcagagctc agggcccggg aggcgctctc aatctcctcg	240
ctggacttga cgttctcggg ctcacggctg atcataaagg ccatgtactc ttgcaggagg	300
acgtggccgt ccctgttagg atccacagtg tccaggatgg cctcgaactc agggtcgggc	360
tccccctcct ccaccatggg caggtcatag cccaggaggc gcagacagga tttgaactcc	420
tggtgggttca gccggccaga cttgtccttg tcgaagtgtt tgaacatcat gctgaattct	480
ttgagggcct tacagataac gcttctcaaa ggcgaattct gcagata	527

<210> 6

<211> 546

4

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220>

<223> marqueur diagnostic

<400> 6

gagaagcggtt atggcgggga ggtaccgaaa gcacagtaat cactgggtgtc gatattgtca	60
tgagccatca cttgcaggaa accagcttca caaaagaagc ctacaagaag tacatcaaag	120
attacatgaa gtcaatcaaa gggaaacttg aagaacagag accagaaaga gtaaaacctt	180
ttatgacagg ggctgcagaa caaatcaagc acatccttgc taatttcaaa aactatcagt	240
tctttatttg tgaaaacatg aatccagatg gcatgggtgc tctgctggac taccgtgagg	300
atgggtgtaac cccatatatg attttcttta aggatgggtt agagatggaa aaatgttaac	360
aaagttggca gttactttgg atcaatcacc tccccccat aacgcttctc taatgcttat	420
tcatgcagac aacaccagga cttagacaga tgggactgat gtcattctga gctcttcatt	480
tgttttgaac gttgatttat ttggagcgga ggcattgttt ttgagaaaac gtgtcatgta	540
ggcccc	546

<210> 7

<211> 310

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220>

<223> marqueur diagnostic

<400> 7

ggggtaggtc aaaaaaagtc caaaccaaaa acaaaacctg ccaaaccacaa caaaaaacct	60
ccgaaatctg aagacaactg aatcaatccc tgcagtctca ctttctcttg gaaagaaaag	120
ttggataatc caaccctttt acaaaggata atacaagggt gacagttcca agctctcagg	180
aacagggctt tagacgcttt tggagggttg gaggcacaaa acggcagtct gaaaattcct	240
ttcatctcac ggcactgatt gagtttagac ttgatttctc ctcccctacc taccgatat	300
aacgcttctc	310

<210> 8

<211> 151

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220>

<223> marqueur diagnostic

<400> 8
gaagggcagg cgcgaaaggc agctacagcc agtgagaaat cagatggcat ttacacgggc 60
ctgagcaccg ggaccagga gacttatgag accctgaagc atgagaaacc accacaatag 120
ctttagaaca gatgcccttt gtcacttcct t 151

<210> 9

<211> 379

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220>

<223> marqueur diagnostic

<400> 9
aatgtaaggg ggattagagt gattatggga gcagctaaag atgagagggg ctcagttttc 60
cgcaacacta aatctaaaaa gtattttggc ttcttactgt agagagcaga cctctacagg 120
aatcctacat tggaaaagag acccagaggt ctgcggttca ctgctgccac actgtctcac 180
atagtacctt tggagtaggc ctgacagaga gcacagggaa gcttcagaaa cctgtaattc 240
aagattttat ttttttgaga cgttctctct gatactgttc cccgccagcc ttttttaaaa 300
gtttgagaaa cttttcaagc tctgcaaaaag gggacaaaaga atttgccttg cagtgtgggg 360
atatgattga gcggcagtg 379

<210> 10

<211> 251

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220>

<223> marqueur diagnostic

<400> 10
gtggtaggtg actgaggagt gtggcaagtt tgggtgctgtc aaccgtgtca tcattctacca 60
agagaagcag ggcgaggaag aggacgcgga gatcattgtc aagatttttg tggagttttc 120
cgtagcctct gagactcaca aggccatcca ggccctcaat gggcgctggg ttgctggccg 180
caaggtaggtg gctgaagtgt atgaccagga gcgttttgat aacagtgtacc tctctgcatg 240
acctcccccc c 251

<210> 11
 <211> 290
 <212> DNA
 <213> artificial sequence

<220>

<223> marqueur diagnostic

<400> 11

gatcagtaga gctgccgagt gaaacacgtt actttggaac aaccccgat agttaagtgg	60
gatcgagacc tgtaagcagc accatcgaga tttgaacatt cttcatttgg tataatatct	120
ggaaaattct gtttccctgc tctttaatac tgatatgctt ttatgcttta tgcgcataat	180
cagaagtcac attcatgtta ccataaatac cttctttata attttaccgt ggggtgctaca	240
tgtccatgtt tgaccttcct aggcagggtg ctgcagtggg ggtccacaaa	290

<210> 12

<211> 848

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220>

<223> marqueur diagnostic

<400> 12

tgagaagcgt aatggtgggg agggcatccg tttaatcatt ctagatttgt cgtggttaag	60
tctacagtca agacttctcg tttagatgca aatgcttctc agatgatgaa aactattagt	120
ataactgctg ttagggaaat gaatgagcct attgatgaga tagtatttca tattgtgtat	180
gcatctgggt agtcggagta tcgtcgaggc atgccagata gtcctagaaa gtgttggtggg	240
aagaagggtta tattgacgcc taaaaatata attgcgaagt ggattttggc tcatgtatcg	300
ttgagagtat aacctgagaa tagtggggaat caatgaacaa atccccctat aatagcaa	360
acagctccta ttgataaaac atagtggaaa tgtgagacaa cgtagtatgt gtcgtgaaga	420
acaatatcga gggaagagtt ggctaagaca attccagtta aacccctac tgtaaataag	480
aaaataaagc ctaggggtca cattatagca ggagaccatt tgatattacc tccatgaagt	540
gttgccaatc agctgaagac ttttaccctg gtcggaatag caataattat agtggctgat	600
gtgaagtagg ctcgtgtgtc gacgtctatt ccgacagtga atatatgggt ggctcatagc	660
atgaaacctg gaaatccgat tggcattata gcccaaacta ttcccatata tccgaatgg	720
tctttttttc ctgagtagta ggtcacgata tgagagatta ttccaaaccc aggtaagatt	780
aaaatataga cttcgggggtg tccaaagaat cagaataagt gttgatatag aatagggtca	840

accctata

<210> 13

<211> 393

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220>

<223> marqueur diagnostic

<220>

<221> misc_feature

<222> (380)..(387)

<223> n = a, t, c, g

```

<400> 13
gcttgggggg gcagcaacat cagcctggcg cagctggtgg cgctcaagaa gcagctgggc      60
atggacggggc tgtcccagtg aggaccctc cccaccccg atgaaccctg ggaggaccgg      120
agttttctgc agcacgaccc agcgctcat tgtaaatagt gttctgtgtc tgctgggagc      180
ccatggccca cgccagtcag ttaacctggt ttctcctgag accagtgtgt gcagcagccg      240
gaaaggcagt agccagcaag gctgtgaact gaagtctttt gagtgtttgg ttttttctca      300
ggaagcccaa agcctaccct tactcacttt tcttaaattcc atccccaccc ctacccccgc      360
cccggtaacg cttctccagn nnnnnnncag cac                                  393

```

<210> 14

<211> 148

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220>

<223> marqueur diagnostic

```

<400> 14
agaagcggtta tggttgggga ggtacagatg tcacttgatg ttatttaata gctactgagg      60
tcagacaatc caaggcagtc attatgctaa aattaaagtt atttatggaa gctcacagac      120
acttccagga tcggttttac ctctccca                                  148

```

<210> 15

<211> 432

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220>

<223> marqueur diagnostic

<400> 15

```

agaagcggtta tttaggggag ggatgagagg catacagctt tcagacaaga ccacatctag      60
gtgagcgctt aagaaagtct catttaaatt tcattgttac tcctttaaaa ggggggttgg      120
tttatttttg aaaacgacaa caaacgacct cttccactga ggaggaagtg tctccccagt      180
tattcatgaa ataatgcagc tgcctttttc tttaaagga ttcttgtctt ctggaattcc      240
tttcaccaga ggatcctctc tagaacgttc ttcaatatag ttctttatct cttctgaaca      300
tttagacacc tgctgtctct gcaacttaac ttctttgcga agttgctcaa cttccatctt      360
cagcttttcc ttttctggca gatcttcgat gtgaagagcc ggcattttcg ccctaccccc      420
catcacgctt ct                                     432

```

<210> 16

<211> 385

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220>

<223> marqueur diagnostic

<400> 16

```

gtgttctgca gaattcgcct ctgagaagcg ttattgtggt gggggggagt taattagccc      60
taaggtttgt aaggtagtga taggattggg agcttggtgt tcatcagatc ctttcaagt      120
gtaggacaat aggaaaaact tggatccaaa agttcagtgt tttctctgta gtattagttg      180
tgaccatcat gaactctcta agccacatta ggggatgggg gaaatcaggg tggttatatt      240
taaaagtatt attgctaagt gtaatctggt ctctaggggc aagtcactcc attcttaaaa      300
ggctattgag aaaactcatc gttggtgcca atgcaagttc agttggcctc caacttcatg      360
ttgtctacag ttcccatccc tgtca                                     385

```

<210> 17

<211> 692

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220>

<223> marqueur diagnostic

<220>

<221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> n = a, t, c, g

<220>

<221> misc_feature

<222> (678)..(684)

<223> n = a, t, c, g

```

<400> 17
gaagcggttat gtngagcaga cgcgggcccga ggcggacacg gtgtgcagac acaactacca      60
ggtggaagcc cccttcacct ggcagcggga agtggaacct acagtgacca tcttcctgtc      120
caggacagag gctctaaacc accacaacct gctgggtctgc tcggtgacag atttctatcc      180
gggccagatc aaggttcggt ggttcaggaa tgaccaggag gagacagctg gtgttggtggc      240
cacacctctt attaggaatg gggactggac ctttcagctg ttcattgatgc tggagatgac      300
ccccagcga ggagatgtct acacctgccg cgtggagcac ccagcctcc agagcccat      360
catggtggag tggcgggccc agtctgaatc tgcccagagc aagatgctga gtggtattgg      420
aggcttcgtg ctggggctga tcttcctcgg gctgggtctc attgtccatc acagaagcca      480
gaaggggctc atgcgctgac tcctgaggat attttgggat tgggtgtttgc tcttctataa      540
tgcgtgcctg acctcgccgg gaattcccag atgcttgatc gcctgtcgca ctctgagatc      600
agagtcggtc accaggtcat ttcctgtggc catcccccaa ccaaggatct ggctagcata      660
taacgcttct aaatgggnnn nnnntgcaga ta      692

```

<210> 18

<211> 305

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220>

<223> marqueur diagnostic

```

<400> 18
tgtggagggg aatcagggac ctgaggattt ggtgttgcat ttccttgggt attagctgaa      60
tttggtgttc cctgaccagg ctttttgttc acagttgttg cagtctgttc cacagttttg      120
gcttttttct tttctttttt cttttctttg tcagcaaaag tgccacgcat tttagatatt      180

```

10

atatcggaaat ctgttttggc atactggatt cgcattgggt tgccataaaa tggaaatcct	240
tgtatctgtc tcaaggcatt tgtagatgag cccaattcct taaatataac aaaggcttgt	300
cccct	305

<210> 19

<211> 388

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220>

<223> marqueur diagnostic

<400> 19

gagaagcgtt atgcgggtga ggtggccac ggcaaggcct cctgcaagtt ctcaaagacg	60
ggctacctca ggatcgctga actggctcc agctttctgc tcatcaccat gctcttcac	120
atcagcttga gcctgctggt tgggtgtggtc aagaaccggg agaagtacct gctgcccttc	180
ctgtccctgc aaatcatgga cttcctcctg tgctgctca ccctgatggg ctcttacac	240
gaactgccc cctacctcaa gtttgctcc cggagcagca ggcgggtgag cccctccaag	300
gtccactga tgacctaca gctgttgac ttctgcctga gcctcctgac cctctgcagc	360
tcctacatgg aggtgcccac ctatctca	388

<210> 20

<211> 350

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220>

<223> marqueur diagnostic

<400> 20

ggcccagatg gctaggggt cacctgattc gaccaattgt tatcttagct gctcagtga	60
cttggaacca aaacggtagt cctgatttaa aaatggaaaa gcagataatt cccagacca	120
tgcatctt ttgtcttaga aggaaaagtt atccacgtgt tatgtttgta ggtacacagc	180
gtatacaaca ggtaacaaat gaactctgtc acagcaagca gcgccagcta ctacttcac	240
acagctgaac cgaacaccga acgctcccgt cacacaccgc gggggaagg gctctccca	300
ccaacacca ctgctactc ggggtcctga ctgcccacgc ctcatattca	350

<210> 21

<211> 191

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220>

<223> marqueur diagnostic

<400> 21
 ctgttttagg cgcctatggt ttcacgtctt tcaactgtctt cctcgttatc ttctgggtct 60
 tcaccttctt caaagttcct gagaccctg gcaggacttt tgaggaaatt acacgagcct 120
 ttgaagggca gacgcagaca ggaaccgcg gtgagaaagg ccccatcatg gagatgaaca 180
 gcatccagcc c 191

<210> 22

<211> 303

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220>

<223> marqueur diagnostic

<400> 22
 tgggtgacag gtcattagat ttacagcctc ttttaaattgg cttctaggta tcgattggct 60
 gagcacaccc acccggaatt cagcagagac tcaagggatg agaaggagag gggagatggg 120
 ggtagtgacg gtcttgatgt agttttcaaa gtcacttccg aaaagggcga tgaagaaata 180
 gttgagtatc ccagcgaggg acatggcaaa taggaacagg ataatgcgtt tcccaaatat 240
 gttattcagg cgtgctctga gttctctccc cgaggtagcc gacaaagtac ttctgcctca 300
 cga 303

**BREVET D'INVENTION****CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235*03

DÉPARTEMENT DES BREVETS26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

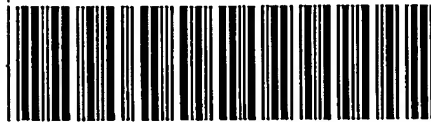
DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1../1..(À fournir dans le cas où les demandeurs et
les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)**INV**

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 @ W / 270501

Vos références pour ce dossier (facultatif)		B0242FR
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		03132X
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
Identification de marqueurs diagnostic pour les encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles		
LE(S) DEMANDEUR(S) :		
EXONHIT THERAPEUTICS SA		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :		
1	Nom	RESINK
	Prénoms	Annelies
Adresse	Rue	48 rue Bobillot
	Code postal et ville	75013 Paris
Société d'appartenance (facultatif)		
2	Nom	ROUQUETTE
	Prénoms	Magali
Adresse	Rue	6 rue Rampon
	Code postal et ville	75011 Paris
Société d'appartenance (facultatif)		
3	Nom	
	Prénoms	
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		
Paris, le 13 novembre 2003		
BECKER Philippe CPI n°97-0800		

PCT/FR2004/002892



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.